

21.03.00

JP 00/1728

日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 05 MAY 2000

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 3月25日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第081072号

出願人

Applicant(s):

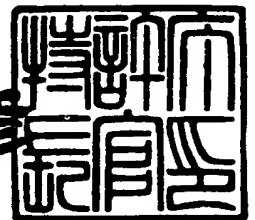
吉富製薬株式会社

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 4月21日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特2000-3027932

【書類名】 特許願

【整理番号】 F3196

【提出日】 平成11年 3月25日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/165

【発明者】

    【住所又は居所】 群馬県高崎市井野町 75-10

    【氏名】 飯塚 邦彦

【発明者】

    【住所又は居所】 群馬県前橋市南町 4の11の4

    【氏名】 土橋 邦生

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府枚方市招提大谷 2丁目 25番 1号 吉富製薬株式会社 大阪研究所内

    【氏名】 上畑 雅義

【特許出願人】

    【識別番号】 000006725

    【氏名又は名称】 吉富製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100066304

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 高宮城 勝

    【電話番号】 06(6201)1908

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 013114

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

特平 1 1 - 0 8 1 0 7 2

【包括委任状番号】 9000146

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬

【特許請求の範囲】

【請求項1】 R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を含有してなる間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。

【請求項2】 R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式（I）で表される化合物である請求項1記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。

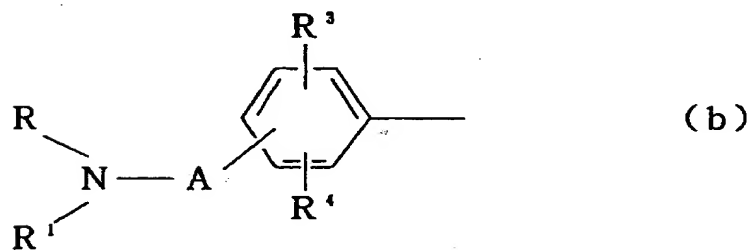
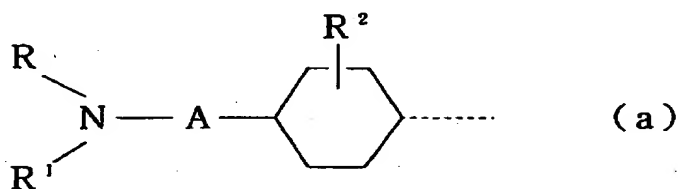
一般式（I）

【化1】



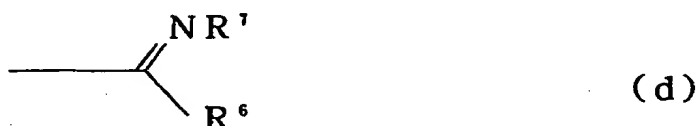
〔式中、R a は式

【化2】



〔式 (a) および (b) 中、R は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式

【化 3】



(式中、 $\text{R}^6$  は水素、アルキルまたは式： $-\text{NR}^8 \text{R}^9$  (ここで、 $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。)) を示し、 $\text{R}^7$  は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、 $\text{R}^6$  と  $\text{R}^7$  は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)

$\text{R}^1$  は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

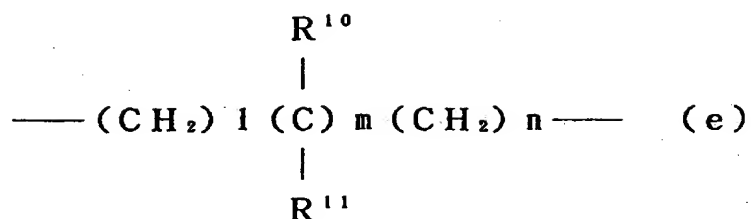
または、R と  $\text{R}^1$  は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

$\text{R}^2$  は水素またはアルキルを示す。

$\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

A は式

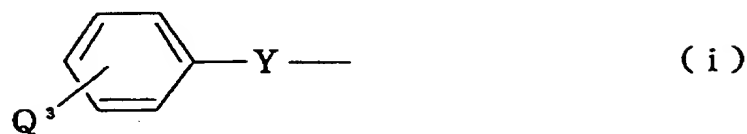
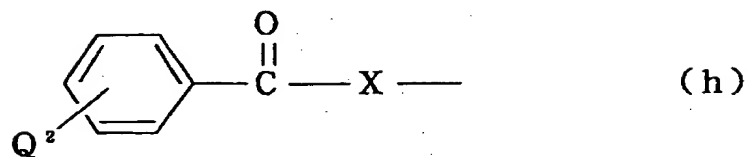
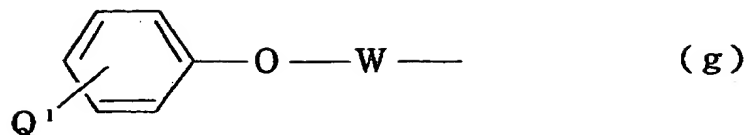
【化 4】



(式中、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラ  
ルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。  
または、 $\text{R}^{10}$ と $\text{R}^{11}$ は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 $l$ 、 $m$ 、 $n$   
はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

式(c)中、 $L$ は水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノ  
アルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアル  
キル、アミジノを示すか、あるいは式

【化5】



(式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 $\alpha$ -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

$\text{Q}^1$  は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。

Wはアルキレンを示す。

$\text{Q}^2$  は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。

Xはアルキレンを示す。

$\text{Q}^3$  は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2, 3-ジヒドロフリルまたは5-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリ

ダジン-6-イルを示す。

Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。

また、式(c)中、破線は一重結合または二重結合を示す。

R<sup>5</sup>は水素、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。]

R<sup>b</sup>は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R<sup>c</sup>は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる酸付加塩。

【請求項3】 Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサンおよび/またはその製薬上許容されうる酸付加塩である請求項1記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物を含有してなる間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

間質性肺炎とは肺の間質、すなわち肺胞壁および末梢の支持組織における炎症をいう。限局性のものとび慢性のものがあるが、一般に間質性肺炎とはび慢性間質性肺炎をさす。急性型と慢性型がある。組織学的にはUIP(通常型あるいは古典的間質性肺炎)、BIP(閉塞性細気管支炎性間質性肺炎)、DIP(剥離性間質性肺炎)、LIP(類リンパ球性間質性肺炎)、GIP(巨細胞性間質性肺炎)の5型に分類される。原因不明のものを特発性間質性肺炎(IIP)と呼ぶ。原因の明らかなものには、塵肺、過敏性肺臓炎、放射線肺炎、感染症などがある。また、サルコイドーシス、ヒスチオサイトーシスX、膠原病など全身性疾患

を伴う場合もある。臨床的には、乾性咳嗽、労作時呼吸困難、発熱、バチ状指、チアノーゼなどが見られるが、全身性疾患に伴うものでは、他の全身症状が見られる。胸部聴診でベルクロラ音 (fine crackle)、胸部X線像では初期はスリガラス状影、微細粒状影を呈し、進行すると輪状影、蜂巣状影が見られる。肺機能検査では拘束性換気傷害、拡散傷害、低酸素血症が見られる。その最終像として線維化・蜂巣肺を生ずる難治性・予後不良の疾患である。

#### 【0003】

間質性肺炎における肺の線維化とは病理学的には肺胞隔壁の肥厚で、II型肺胞上皮細胞、線維芽細胞の増生と線維芽細胞から産生される膠原線維の増加が主徴である。その発症原因はいまだ明らかではないが、各種のサイトカインの関与が提起されている。すなわち、これに関与する細胞群としては、間葉系細胞を構成する線維芽細胞、平滑筋細胞、血球細胞由来のマクロファージ、リンパ球、好中球、好酸球、好塩基球、上皮細胞としての肺胞上皮細胞、気道上皮細胞、血管内皮細胞等が知られており、炎症刺激下等において、これらの細胞がそれぞれ活性化されて、種々のサイトカイン等を発現し、また接着分子の変化発現も惹起させる。これらのことにより、肺組織が傷害され、これが引き金となってII型肺胞上皮細胞や線維芽細胞の増殖が起こり、線維化が深厚するものと考えられている。

#### 【0004】

肺線維症とは肺胞壁にび慢性線維増殖をきたし、乾性咳嗽、労作時呼吸困難を主徴とする疾患である。肺線維症という称呼は狭義には間質性肺炎の終末を意味するが、広義には狭義の肺線維症と間質性肺炎の併存状態をさす。あらゆる間質性肺炎が本症の原因となり得る。胸部X線像ではび慢性の蜂巣状陰影や肺の萎縮が著しく、肺機能検査では、拘束性換気傷害、拡散傷害、低酸素血症を認める。

#### 【0005】

一方、抗腫瘍剤、ブレオマイシンは、副作用として急性期にはび慢性肺胞傷害を、慢性期には間質性肺炎、肺線維症を引き起こすことが知られている。動物実験においてもブレオマイシンの投与で急性期で間質性肺炎の初期像を呈し、慢性期では肺胞壁の肥厚、II型肺胞細胞や線維芽細胞の増生が認められ、ヒト間質性

肺炎、肺線維症のモデルとして多くの研究がなされている。

【0006】

このような間質性肺炎・肺線維症に対する従来の治療の主体は活動性の症例に対するステロイド剤の投与であるが、本剤は本疾患の治療をもたらすものではなく、疾患の活動性の抑制、病態の安定化を目指すものであることから、その有用性は疑問視されている。しかも、ステロイド剤投与による体重の減少により急性増悪を惹起する例が多く、まれに死に至ることが知られており、特に、慢性例ではステロイド剤の投与は無効とされている。また、サルコイドーシスの場合はむしろ長期予後を悪化させるとさえ考えられている。

したがって、上記間質性肺炎・肺線維症等の疾患自身の治療を目的とした薬剤の創製が望まれていた。

【0007】

一方、R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物として、後述する一般式 (I) により表される化合物が報告されている (W O 98/6433号)。また、ある種のイソキノリンスルホンアミド誘導体およびイソキノリン誘導体も R h oキナーゼ阻害活性を有することが報告されている (W O 98/6433号およびNaunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 385(1)Suppl., R219, 1998)。

また、R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物の医薬用途はW O 98/06433号に開示され、広く高血圧症治療薬、狭心症治療薬、脳血管攣縮抑制薬、喘息治療薬、末梢循環障害治療薬、早産予防薬、動脈硬化症治療薬、抗癌薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、自己免疫疾患治療薬、抗A I D S薬、骨粗鬆症治療薬、網膜症治療薬、脳機能改善薬、避妊薬、消化管感染予防薬として有用である旨の記載が認められる。しかし、W O 98/06433号には間質性肺炎・肺線維症の予防・治療に有用である旨の記載、それを示唆する記載も認められない。

さらに、一般式 (I) により表される化合物は、強力で持続性のある高血圧症治療薬、狭心症治療薬、腎および末梢循環障害治療薬、脳血管攣縮抑制薬等の冠・脳・腎および末梢動脈等の循環器系用疾患予防・治療剤として、さらに、喘息治療薬として有用であることが公知である (特開昭62-89679号、特開平3-218356号、特開平4-273821号、特開平5-194401号、特

開平 6-41080 号および WO 95/28387 号等)。

また、上記 WO 98/6433 号記載のイソキノリンスルホンアミド誘導体は、血管拡張剤、高血圧症治療剤、脳機能改善剤、抗喘息剤、心臓保護剤、血小板凝集阻害剤、精神症候治療剤、抗炎症剤、過粘性症候群治療または予防剤、緑内障治療剤、眼圧低下剤、脳血栓における運動麻痺の改善剤、ウィルス感染症予防治療剤および転写調節因子阻害剤として有用であることが公知である（特開昭 57-200366 号、特開昭 61-227581 号、特開平 2-256617 号、特開平 4-264030 号、特開平 6-56668 号、特開平 6-80569 号、特開平 6-293643 号、特開平 7-41424 号、特開平 7-277979 号、WO 97/23222 号、特開平 9-227381 号、特開平 10-45598 号および特開平 10-87491 号）。

更に、上記文献 (Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 385(1) Suppl., R219, 1998) 記載のイソキノリン誘導体は、血管攣縮による脳組織障害の予防・治療剤として有用であることが公知である (WO 97/28130 号)。しかしながら、これらの Rho キナーゼ阻害活性を有する化合物が間質性肺炎・肺線維症の予防・治療に有用である旨の記載、それを示唆する記載も認められない。

#### 【0008】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は上記の問題点を解決しようとするものであり、その目的は、間質性肺炎・肺線維症の予防・治療効果に優れた新規間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬を提供することにある。

#### 【0009】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、Rho キナーゼ阻害活性を有する化合物が間質性肺炎・肺線維症の予防・治療効果を有し、間質性肺炎予防・治療薬として有用であることを見出して、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下のとおりである。

(1) R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物を含有することからなる間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。

R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式 (I) で表される化合物である上記 (1) 記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。

一般式 (I)

【0010】

【化6】

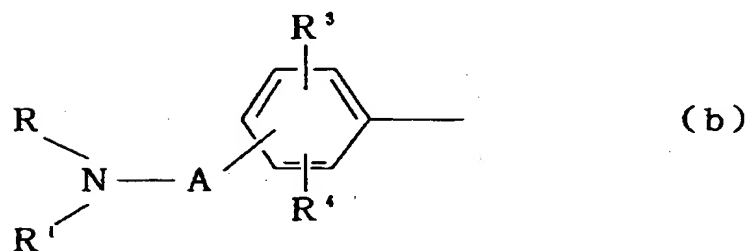
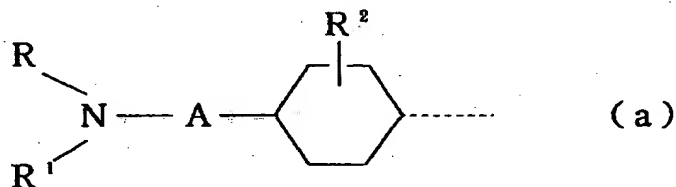


【0011】

〔式中、Ra は式

【0012】

【化7】



## 【0013】

〔式 (a) および (b) 中、R は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式

## 【0014】

## 【化 8】



## 【0015】

(式中、 $\text{R}^6$  は水素、アルキルまたは式： $-\text{NR}^8 \text{R}^9$  (ここで、 $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。)) を示し、 $\text{R}^7$  は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、 $\text{R}^6$  と  $\text{R}^7$  は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)

## 【0016】

$\text{R}^1$  は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

または、R と  $\text{R}^1$  は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

## 【0017】

$\text{R}^2$  は水素またはアルキルを示す。

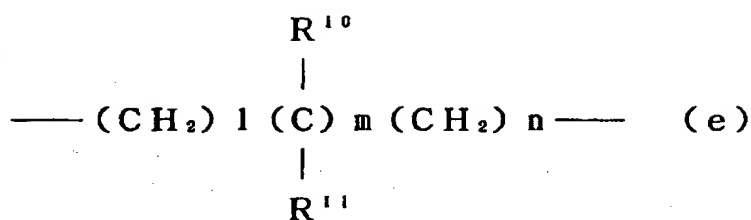
$\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

【0018】

Aは式

【0019】

【化9】



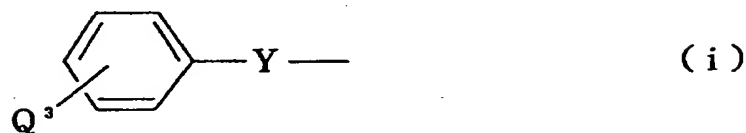
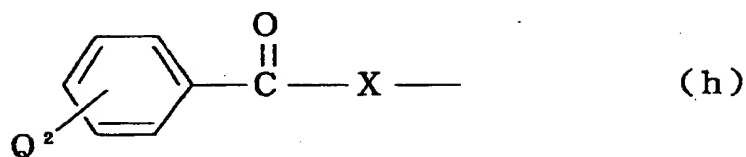
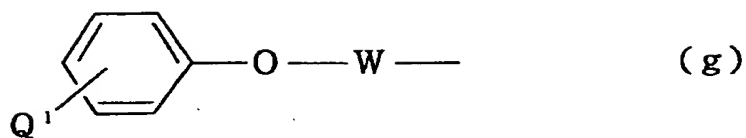
【0020】

(式中、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラ  
ルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコシカルボニルを示す。  
または、 $\text{R}^{10}$ と $\text{R}^{11}$ は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 $l$ 、 $m$ 、 $n$   
はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノ  
アルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアル  
キル、アミジノを示すか、あるいは式

【0021】

【化10】



(式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、ミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコカルボニルアルキル、 $\alpha$ -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、ニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

$\text{Q}^1$  は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルす。

Wはアルキレンを示す。

$\text{Q}^2$  は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。

Xはアルキレンを示す。

$\text{Q}^3$  は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2, 3-

【0022】

(式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 $\alpha$ -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

$Q^1$  は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。

【0023】

Wはアルキレンを示す。

$Q^2$  は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。

Xはアルキレンを示す。

$Q^3$  は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2, 3-ジヒドロフリルまたは5-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イルを示す。

【0024】

Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。

また、式(c)中、破線は一重結合または二重結合を示す。

$R^5$  は水素、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。]

$R^b$  は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

【0025】

$R^c$  は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]  
により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる酸付加塩。

(3)  $R^{ho}$  キナーゼ阻害活性を有する化合物が(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサンおよび/またはその製薬上許容されうる酸付加塩である上記(1)記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。

【0 0 2 6】

また、本発明の R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物が、N I H 3 T 3 線維芽細胞の遊走を抑制することも合わせて見出した。

【0 0 2 7】

【発明の実施の形態】

本発明における間質性肺炎とは、肺の間質、すなわち肺胞壁および末梢の支持組織における炎症をいう。限局性のものとび慢性のものがあるが、一般に間質性肺炎とはび慢性間質性肺炎をさす。急性型と慢性型がある。組織学的には U I P（通常型あるいは古典的間質性肺炎）、B I P（閉塞性細気管支炎性間質性肺炎）、D I P（剥離性間質性肺炎）、L I P（類リンパ球性間質性肺炎）、G I P（巨細胞性間質性肺炎）の 5 型に分類される。原因不明のものを特発性間質性肺炎（I I P）と呼ぶ。原因の明らかなものには、塵肺、過敏性肺臓炎、放射線肺炎、感染症などがある。また、サルコイドーシス、ヒスチオサイトーシス X、膠原病など全身性疾患に伴う場合もある。臨床的には、乾性咳嗽、労作時呼吸困難、発熱、バチ状指、チアノーゼなどが見られるが、全身性疾患に伴うものでは、他の全身症状が見られる。胸部聴診でベルクロラ音（fine crackle）、胸部 X 線像では初期はスリガラス状影、微細粒状影を呈し、進行すると輪状影、蜂巣状影が見られる。肺機能検査では拘束性換気傷害、拡散傷害、低酸素血症が見られる。

【0 0 2 8】

本発明における肺線維症とは、肺胞壁にび慢性線維増殖をきたし、乾性咳嗽、労作時呼吸困難を主徴とする疾患である。肺線維症という称呼は狭義には間質性肺炎の終末を意味するが、本発明の肺線維症は広義のものを意味し、狭義の肺線維症と間質性肺炎の併存状態をさす。あらゆる間質性肺炎が本症の原因となり得る。胸部 X 線像ではび慢性の蜂巣状陰影や肺の萎縮が著しく、肺機能検査では、拘束性換気傷害、拡散傷害、低酸素血症を認める。

【0 0 2 9】

本発明における R h o キナーゼとは、R h o の活性化に伴い活性化されるセリン／スレオニンキナーゼを意味する。例えば、R O K  $\alpha$ （R O C K I I : Leung, T.

ら、J.Biol.Chem.,270.29051-29054,1995)、p 160 ROCK (ROK $\beta$ 、ROCK-I : Ishizaki,T. ら、The ENBO J.,15 (8) ,1885-1893,1996) およびその他のセリン/スレオニンキナーゼ活性を有するタンパク質を挙げることができる。

本発明の有効成分として使用されるRhokinase阻害活性を有する化合物としては、Rhokinase阻害作用を有するものであればいかなるものでもよい。具体的には、上記WO98/6433号およびWO97/28130号〔特にNaunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 385(1)Suppl., R219, 1998〕に記載のアミド化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体およびイソキノリン誘導体が挙げられる。

【0030】

たとえば、前記アミド化合物としては上記一般式(I)により表される化合物が、前記イソキノリンスルホン酸誘導体としては塩酸ファスジル〔ヘキサヒドロ-1-(5-イソキノリニルスルホニル)-1H-1,4-ジアゼピン〕等が、また、前記イソキノリン誘導体としては、

ヘキサヒドロ-1-〔(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩、(S)-(+)-ヘキサヒドロ-2-メチル-1-〔(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩、ヘキサヒドロ-7-メチル-1-〔(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩、ヘキサヒドロ-5-メチル-1-〔(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩、ヘキサヒドロ-2-メチル-1-〔(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩、(R)-(-)-ヘキサヒドロ-2-メチル-1-〔(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩、(R)-(+)-ヘキサヒドロ-5-メチル-1-〔(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩等が挙げられる。

特に好ましくは、一般式(I)により表されるアミド化合物である。

また、本発明においては、1種類のRhokinase阻害活性を有する化合物を単

独で含めることも、また必要に応じて数種類を併用して含めることもできる。

【0031】

本明細書中、一般式 (I) の各記号の定義は次の通りである。

R, R<sup>1</sup> におけるアルキルとは炭素数 1~10 個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 2 級ブチル、第 3 級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられ、炭素数 1~4 個のアルキルが好ましい。

R, R<sup>1</sup> におけるシクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数 3~7 個のシクロアルキルを示す。

R, R<sup>1</sup> におけるシクロアルキルアルキルとはシクロアルキル部が前記炭素数 3~7 個のシクロアルキルであり、アルキル部が炭素数 1~6 個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル (メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等) であるシクロアルキルアルキルであって、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル、シクロヘプチルヘキシル等があげられる。

R, R<sup>1</sup> におけるアラルキルとは、アルキル部として炭素数 1~4 個のアルキルを有するものであって、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル等のフェニルアルキルを示す。

R, R<sup>1</sup> における環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル、アラルキルの置換基とは、ハロゲン (塩素、臭素、フッ素、ヨウ素)、アルキル (R, R<sup>1</sup> におけるアルキルと同義)、アルコキシ (炭素数 1~6 個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第 2 級ブトキ

シ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等を示す。)、アラルキル ( $R$ ,  $R^1$  におけるアラルキルと同義)、ハロアルキル ( $R$ ,  $R^1$  において示したアルキルに1~5個のハロゲンが置換したものであり、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル等を示す。)、ニトロ、アミノ、シアノ、アジド等があげられる。

$R$  と  $R^1$  が結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基としては、5~6員環、これらの結合環が好適であり、具体的には1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、1-イミダゾリル、2, 3-ジヒドロチアゾール-3-イル等が例示される。また、置換基を有していてもよい窒素原子における置換基としてはアルキル、アラルキル、ハロアルキル等があげられる。ここで、アルキル、アラルキル、ハロアルキルは  $R$ ,  $R^1$  において示したものと同義である。

【0032】

$R^2$  におけるアルキルとは  $R$ ,  $R^1$  におけるアルキルと同義である。

$R^3$ ,  $R^4$  におけるハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラルキルは  $R$ ,  $R^1$  において示したものと同義である。

$R^3$ ,  $R^4$  におけるアシルとは炭素数2~6個のアルカノイル (アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル等)、ベンゾイル、またはアルカノイル部が炭素数2~4個のフェニルアルカノイル (フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル等) を示す。

$R^3$ ,  $R^4$  におけるアルキルアミノとは、アルキル部に炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルを有するアルキルアミノであって、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、第2級ブチルアミノ、第3級ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ等を示す。

$R^3$ ,  $R^4$  におけるアシルアミノとは、アシルとして炭素数2~6個のアルカノイル、ベンジル、またはアルカノイル部が炭素数2~4個のフェニルアルカノイ

ル等を有するアシルアミノであって、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、バレリルアミノ、ピバロイルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアセチルアミノ、フェニルプロピオニルアミノ、フェニルブチリルアミノ等を示す。

$R^3$  ,  $R^4$  におけるアルキルチオとは、アルキル部に炭素数 1~6 個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルを有するアルキルチオであって、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、第 2 級ブチルチオ、第 3 級ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等を示す。

$R^3$  ,  $R^4$  におけるアラルキルオキシとは、そのアルキル部に炭素数 1~4 個のアルキルを有するアラルキルを有するものであって、ベンジルオキシ、1-フェニルエチルオキシ、2-フェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ等を示す。

$R^3$  ,  $R^4$  におけるアラルキルチオとは、そのアルキル部に炭素数 1~4 個のアルキルを有するアラルキルを有するものであって、ベンジルチオ、1-フェニルエチルチオ、2-フェニルエチルチオ、3-フェニルプロピルチオ、4-フェニルブチルチオ等を示す。

$R^3$  ,  $R^4$  におけるアルコキシカルボニルとは、アルコキシ部に炭素数 1~6 個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを有するものであって、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第 2 級ブトキシカルボニル、第 3 級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等を示す。

$R^3$  ,  $R^4$  におけるアルキルカルバモイルとは、炭素数 1~4 個のアルキルでモノまたはジ置換されたカルバモイルであって、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等を示す。

【0033】

$R^5$  におけるアルコキシとは  $R$  ,  $R^1$  におけるアルコキシと同義である。

$R^5$  におけるアルコキシカルボニルオキシとは、アルコキシ部に炭素数 1～6 個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを有するものであって、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ、イソブトキシカルボニルオキシ、第 2 級ブトキシカルボニルオキシ、第 3 級ブトキシカルボニルオキシ、ペンチルオキシカルボニルオキシ、ヘキシルオキシカルボニルオキシ等を示す。

$R^5$  におけるアルカノイルオキシとは、アルカノイル部に炭素数 2～6 個のアルカノイルを有するものであって、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ等を示す。

$R^5$  におけるアラルキルオキシカルボニルオキシとは、そのアルキル部に炭素数 1～4 個のアルキルを有するアラルキルを有するものであって、ベンジルオキシカルボニルオキシ、1-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ、2-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ、3-フェニルプロピルオキシカルボニルオキシ、4-フェニルブチルオキシカルボニルオキシ等を示す。

#### 【0034】

$R^6$  におけるアルキルは  $R$ 、 $R^1$  におけるアルキルと同義である。また、 $R^8$ 、 $R^9$  におけるアルキルは  $R$ 、 $R^1$  におけるアルキルと同義であり、 $R^8$ 、 $R^9$  におけるアラルキルは  $R$ 、 $R^1$  におけるアラルキルと同義である。

$R^7$  におけるアルキルは  $R$ 、 $R^1$  におけるアルキルと同義であり、 $R^7$  におけるアラルキルは  $R$ 、 $R^1$  におけるアラルキルと同義である。

$R^6$  と  $R^7$  が結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基とは、イミダゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、イミダゾリン-2-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル、1, 3-オキサゾリン-2-イル、1, 3-チアゾリン-2-イルまたはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、フェニル、アラルキル等の置換基を有していてもよいベンゾイミダゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール

ー2-イル等があげられる。ここで、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アラルキルとは $R$ ,  $R^1$  において示したものと同義である。

また、上記の置換基を有していてもよい窒素原子における置換基としては、アルキル、アラルキル、ハロアルキル等があげられる。ここで、アルキル、アラルキル、ハロアルキルとは $R$ ,  $R^1$  において示したものと同義である。

【0035】

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ におけるヒドロキシアルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルに1～3個のヒドロキシが置換したものであり、たとえばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル等が挙げられる。

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ におけるアルキルは $R$ ,  $R^1$  におけるアルキルと同義であり、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ におけるハロアルキル、アルコキシカルボニルは $R$ ,  $R^1$  において示したものと同義であり、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ におけるアラルキルは $R$ ,  $R^1$  におけるアラルキルと同義である。

$R^{10}$ と $R^{11}$ が結合して形成するシクロアルキルも $R$ ,  $R^1$  におけるシクロアルキルと同義である。

【0036】

Lにおけるアルキルは $R$ ,  $R^1$  におけるアルキルと同義である。

Lにおけるアミノアルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルにアミノが置換したものであり、たとえばアミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、6-アミノヘキシル等が挙げられる。

Lにおけるモノ・ジアルキルアミノアルキルとは、炭素数1～4個のアルキルでモノまたはジ置換されたアミノアルキルであって、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、エチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ブチルアミノメチル、ジブチルアミノメチル、2-ジメチルアミノエチル、2-ジエチルアミノエチル等を示す。

Lにおけるカルバモイルアルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルにカルバモイルが置換したものであり、たとえばカルバモイルメチル

、2-カルバモイルエチル、1-カルバモイルエチル、3-カルバモイルプロピル、4-カルバモイルブチル、5-カルバモイルペンチル、6-カルバモイルヘキシル等が挙げられる。

Lにおけるフタルイミドアルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルにフタルイミドが置換したものであり、たとえばフタルイミドメチル、2-フタルイミドエチル、1-フタルイミドエチル、3-フタルイミドプロピル、4-フタルイミドブチル、5-フタルイミドペンチル、6-フタルイミドヘキシル等が挙げられる。

【0037】

BにおけるアルキルはR,  $R^1$  におけるアルキルと同義である。

BにおけるアルコキシはR,  $R^1$  におけるアルコキシと同義である。

BにおけるアラルキルはR,  $R^1$  におけるアラルキルと同義である。

Bにおけるアラルキルオキシは $R^3$ ,  $R^4$  におけるアラルキルオキシと同義である。

BにおけるアミノアルキルはLにおけるアミノアルキルと同義である。

Bにおけるヒドロキシアルキルは $R^{10}$ ,  $R^{11}$  におけるヒドロキシアルキルと同義である。

Bにおけるアルカノイルオキシアルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルに炭素数2～6個のアルカノイル部を有するアルカノイルオキシが置換したものであって、たとえばアセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、アセチルオキシエチル、プロピオニルオキシエチル、ブチリルオキシエチル、バレリルオキシエチル、ピバロイルオキシエチル等が挙げられる。

Bにおけるアルコキシカルボニルアルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルに炭素数1～6個のアルコキシ部を有するアルコキシカルボニルが置換したものであって、たとえばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、イソプロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチル、イソブトキシカルボニルメチル、第2級ブトキシカルボニルメチル、第3級ブトキシカルボニルメチル、ペンチルオキシカルボ

ニルメチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、プロポキシカルボニルエチル、イソプロポキシカルボニルエチル、ブトキシカルボニルエチル、イソブトキシカルボニルエチル、第2級ブトキシカルボニルエチル、第3級ブトキシカルボニルエチル、ペンチルオキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルエチル等が挙げられる。

【0038】

$Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  におけるハロゲンはR,  $R^1$  におけるハロゲンと同義である。  
 $Q^1$ ,  $Q^2$  におけるアラルキルオキシは $R^3$ ,  $R^4$  におけるアラルキルオキシと同義である。

$Q^3$  におけるアルコキシはR,  $R^1$  におけるアルコキシと同義である。

W, X, Y におけるアルキレンとは炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキレンであって、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等を示す。

Y におけるアルケニレンとは炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニレンであって、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン等を示す。

【0039】

Rb におけるアルキルとはR,  $R^1$  におけるアルキルと同義である。Rb におけるアラルキルとはR,  $R^1$  におけるアラルキルと同義である。

Rb におけるアミノアルキルとはLにおけるアミノアルキルと同義である。

Rb におけるモノ・ジアルキルアミノアルキルとはLにおけるモノ・ジアルキルアミノアルキルと同義である。

【0040】

Rc における含窒素複素環とは、単環の場合、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、ピラゾール、トリアゾールを示し、縮合環の場合、ピロロピリジン (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン、1H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン等)、ピラゾロピリジン (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン等)、イミダゾピリジン (1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン等)、ピロロピリミジン (1H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン、1H-ピロロ [3, 2-d] ピ

リミジン、1H-ピロロ〔3, 4-d〕ピリミジン等)、ピラゾロピリミジン(1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、1H-ピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジン等)、イミダゾピリミジン(イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン、1H-イミダゾ〔4, 5-d〕ピリミジン等)、ピロロトリアジン(ピロロ〔1, 2-a〕-1, 3, 5-トリアジン、ピロロ〔2, 1-f〕-1, 2, 4-トリアジン)、ピラゾロトリアジン(ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン等)、トリアゾロピリジン(1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジン等)、トリアゾロピリミジン(1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリミジン、1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン等)、シンノリン、キナゾリン、キノリン、ピリドピリダジン(ピリド〔2, 3-c〕ピリダジン等)、ピリドピラジン(ピリド〔2, 3-b〕ピラジン等)、ピリドピリミジン(ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン、ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン等)、ピリミドピリミジン(ピリミド〔4, 5-d〕ピリミジン、ピリミド〔5, 4-d〕ピリミジン等)、ピラジノピリミジン(ピラジノ〔2, 3-d〕ピリミジン等)、ナフチリジン(1, 8-ナフチリジン等)、テトラゾロピリミジン(テトラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン等)、チエノピリジン(チエノ〔2, 3-b〕ピリジン等)、チエノピリミジン(チエノ〔2, 3-d〕ピリミジン等)、チアゾロピリジン(チアゾロ〔4, 5-b〕ピリジン、チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン等)、チアゾロピリミジン(チアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン、チアゾロ〔5, 4-d〕ピリミジン等)、オキサゾロピリジン(オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン、オキサゾロ〔5, 4-b〕ピリジン等)、オキサゾロピリミジン(オキサゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン、オキサゾロ〔5, 4-d〕ピリミジン等)、フロピリジン(フロ〔2, 3-b〕ピリジン、フロ〔3, 2-b〕ピリジン等)、フロピリミジン(フロ〔2, 3-d〕ピリミジン、フロ〔3, 2-d〕ピリミジン等)、2, 3-ジヒドロピロロピリジン(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔3, 2-b〕ピリジン等)、2, 3-ジヒドロピロロピリミジン(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロ

ロ〔3, 2-d〕ピリミジン等)、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン等があげられ、これらの環が水素添加されている芳香族環を形成する場合、環中の炭素原子がカルボニルでもよく、たとえば2, 3-ジヒドロ-2-オキソピロロピリジン、2, 3-ジヒドロ-2, 3-ジオキソピロロピリジン、7, 8-ジヒドロ-7-オキソ-1, 8-ナフチリジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-7-オキソ-1, 8-ナフチリジン等も含まれる。

また、これらの環はハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、シアノ、ホルミル、アシル、アミノアルキル、モノまたはジアルキルアミノアルキル、アジド、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルコキシアルキル(メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル等)、置換基を有していてもよいヒドラジノ等の置換基によって置換されていてもよい。

ここで、置換基を有していてもよいヒドラジノの置換基としては、アルキル、アラルキル、ニトロ、シアノ等があげられるが、アルキル、アラルキルはR, R<sup>1</sup>におけるアルキル、アラルキルと同義であり、たとえばメチルヒドラジノ、エチルヒドラジノ、ベンジルヒドラジノ等が例示される。

#### 【0041】

一般式(I)で示される化合物として、具体的には次の化合物を挙げることができる。

- (1) 4-(2-ピリジルカルバモイル)ピペリジン
- (2) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-ピリジルカルバモイル)ピペリジン
- (3) 1-ベンゾイル-4-(4-ピリジルカルバモイル)ピペリジン
- (4) 1-プロピル-4-(4-ピリジルカルバモイル)ピペリジン
- (5) [3-(2-(2-チエニルメチル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-4-(4-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

(6) 4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(7) 1-ベンジル-4-(4-ピリジルカルバモイル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン

(8) 3-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(9) 1-ベンジル-3-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(10) 1-(2-(4-ベンジルオキシフェノキシ) エチル)-4-(N-(2-ピリジル)-N-ベンジルカルバモイル) ピリジン

【0042】

(11) 1-ホルミル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(12) 4-(3-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(13) 1-イソプロピル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(14) 1-メチル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(15) 1-ヘキシル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(16) 1-ベンジル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(17) 1-(2-フェニルエチル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(18) 1-(2-(4-メトキシフェニル) エチル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(19) 1-(2-(4-メトキシフェニル) エチル)-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(20) 1-(2-(4-クロロフェニル) エチル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

【0043】

(21) 1-ジフェニルメチル-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(22) 1-[2-(4-(5-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イル) フェニル) エチル]-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(23) 1-(4-(4, 5-ジヒドロ-2-フリル) フェニル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(24) 1-(2-ニトロフェニル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(25) 1-(2-アミノフェニル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(26) 1-ニコチノイル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(27) 1-イソニコチノイル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(28) 1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(29) 1-アセチル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(30) 1-(3-(4-フルオロベンゾイル)プロピル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

【0044】

(31) 1-(3-(4-フルオロベンゾイル)プロピル)-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(32) 1-(1-(4-ヒドロキシベンゾイル)エチル)-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(33) 1-(1-(4-ベンジルオキシベンゾイル)エチル)-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(34) 1-(2-(4-ヒドロキシフェノキシ)エチル)-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(35) 1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシブチル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(36) 1-(1-メチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(37) 1-シンナミル-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(38) 1-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(39) 1-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-4-(3-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(40) 1-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

【0045】

(41) 1-(2-フェニルエチル)-4-[N-(2-ピリジル)-N-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル] ピペリジン

(42) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(43) 1-(3-クロロフェニル)カルバモイル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(44) 1-[N-(2-ピリジル)-N-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル] ピペリジン

(45) 1-メチル-4-(4-ピリジルカルバモイル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン

(46) 1-ニコチノイル-3-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(47) 1-[2-(4-フルオロベンゾイル)エチル]-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(48) 1-(6-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(49) 1-(4-ニトロベンジル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(50) 1-ヘキシル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

【0046】

(51) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-クロロ-4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(52) 4-(2-クロロ-4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(53) 1-(2-クロロニコチノイル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(54) 3-(2-クロロ-4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(55) 1-(4-フタルイミドブチル)-4-(4-ピリジルカルバモイル)

ピペリジン

(56) 1-(3, 5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシシンナモイル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(57) 1-カルバモイルメチル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(58) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-ニトロ-2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(59) 4-(5-ニトロ-2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(60) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

【0047】

(61) トランス-4-アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(62) トランス-4-ホルムアミドメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(63) トランス-4-ジメチルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(64) N-ベンジリデン-トランス-4-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキシルメチルアミン

(65) トランス-4-ベンジルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(66) トランス-4-イソプロピルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(67) トランス-4-ニコチノイルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(68) トランス-4-シクロヘキシルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(69) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミド-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(70) トランス-4-アミノ-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

【0048】

(71) トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(72) トランス-4-アミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(73) (+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-シクロヘキサンカルボン酸

(74) (+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(75) (-)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(76) (+)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(77) (-)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(78) (-)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(79) (+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(80) (+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

【0049】

(81) (-)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(82) トランス-4-(4-クロロベンゾイル) アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(83) トランス-4-アミノメチル-1-(2-ピリジルカルバモイル) シク

ロヘキサン

(84) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(2-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(85) トランス-4-メチルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(86) トランス-4-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(87) トランス-4-アミノメチル-1-(3-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(88) トランス-4-アミノメチル-1-[(3-ヒドロキシ-2-ピリジル)カルバモイル] シクロヘキサン

(89) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(3-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(90) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-[(3-ベンジルオキシ-2-ピリジル)カルバモイル] シクロヘキサン

【0050】

(91) トランス-4-フタルイミドメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(92) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(3-メチル-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(93) トランス-4-アミノメチル-1-(3-メチル-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(94) 4-(トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキシルカルボニル)アミノ-2,6-ジメチルピリジン-N-オキシド

(95) 4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニル)アミノ-2,6-ジメチルピリジン-N-オキシド

(96) トランス-4-アミノメチル-1-(2-メチル-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(97) トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(

4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(98) トランス-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(99) トランス-4-(2-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(100) トランス-4-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

【0051】

(101) トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(102) トランス-4-アミノメチル-トランス-1-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(103) トランス-4-ベンジルアミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(104) トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(105) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(N-メチル-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(106) トランス-4-(1-アセタミド-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(107) トランス-N-(6-アミノ-4-ピリミジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(108) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(109) (+)-トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(110) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

【0052】

(111) トランス-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)  
-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(112) (+) -トランス-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-  
4-イル) -4-(1-アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド

(113) トランス-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)  
-4-(1-アミノ-1-メチルエチル) シクロヘキサンカルボキサミド

(114) (+) -トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル) -4-(1-  
アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド

(115) トランス-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イ  
ル) -4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(116) (+) -トランス-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン  
-4-イル) -4-(1-アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド

(117) トランス-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イ  
ル) -4-(1-アミノ-1-メチルエチル) シクロヘキサンカルボキサミド

(118) トランス-N-(4-ピリミジニル) -4-アミノメチルシクロヘキ  
サンカルボキサミド

(119) トランス-N-(3-アミノ-4-ピリジル) -4-アミノメチルシ  
クロヘキサンカルボキサミド

(120) トランス-N-(7H-イミダゾ [4, 5-d] ピリミジン-6-イ  
ル) -4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

【0053】

(121) トランス-N-(3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-d] ピリ  
ミジン-7-イル) -4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(122) トランス-N-(1-ベンジル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリ  
ジン-4-イル) -4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(123) トランス-N-(1H-5-ピラゾリル) -4-アミノメチルシクロ  
ヘキサンカルボキサミド

(124) トランス-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)  
-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(125) トランス-N-(4-ピリダジニル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(126) トランス-N-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(127) トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(128) トランス-N-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(129) トランス-N-(5-メチル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(130) トランス-N-(3-シアノ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

【0054】

(131) トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(132) トランス-N-(2-(1-ピロリジニル)-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(133) トランス-N-(2,6-ジアミノ-4-ピリミジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(134) (+)-トランス-N-(7-メチル-1,8-ナフチリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(135) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチルピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(136) (+)-トランス-N-(1-メチルピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(137) トランス-N-ベンジル-N-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(138) トランス-N-(2-アジド-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(139) トランス-N-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(140) トランス-N-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

【0055】

(141-1) トランス-N-(2-カルボキシ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(141-2) (R) - (+) - トランス-N-(3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(142) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(143) トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(144) トランス-N-(4-ピリジル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(145) トランス-N-(1-メチルピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(グアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(146) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(2-イミダゾリン-2-イル)アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(147) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチルピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(148) トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(149) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(2-イミダゾリン-2-イル)アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(150) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(3-ベンジルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

【0056】

(151) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(3-フェニルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(152) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(3-プロピルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(153) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(3-オクチルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(154) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチルピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(2-ベンジル-3-エチルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(155) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(イミダゾール-2-イル)アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(156) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(チアゾール-2-イル)アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(157) (R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド

(158) N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)ベンズアミド

(159) N-(4-ピリジル)-4-アミノメチル-2-ベンジルオキシベンズアミド

(160) N-(4-ピリジル)-4-アミノメチル-2-エトキシベンズアミド

【0057】

(161) (R)-(-)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-ニトロベンズアミド

(162) (R)-(-)-N-(4-ピリジル)-3-アミノ-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド

(163) (R) - (+) - N - (4-ピリジル) - 4 - (1-アミノエチル)  
- 3-クロロベンズアミド

(164) N - (4-ピリジル) - 3-アミノメチルベンズアミド

(165) (R) - (+) - N - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-  
イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド

(166) (R) - (+) - N - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-  
イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド

(167) N - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 4-グ  
アニジノメチルベンズアミド

(168) N - (4-ピリジル) - 4-グアニジノメチルベンズアミド

(169) (R) - (+) - N - (4-ピリジル) - 4 - (1-アミノエチル)  
- 3-フルオロベンズアミド

(170) N - (4-ピリジル) - 4-アミノメチルベンズアミド

[0058]

(171) N - (4-ピリジル) - 4-アミノメチル-2-ヒドロキシベンズア  
ミド

(172) N - (4-ピリジル) - 4 - (2-アミノエチル) ベンズアミド

(173) N - (4-ピリジル) - 4-アミノメチル-3-ニトロベンズアミド

(174) N - (4-ピリジル) - 3-アミノ-4-アミノメチルベンズアミド

(175) (S) - (-) - N - (4-ピリジル) - 4 - (1-アミノエチル)  
ベンズアミド

(176) (S) - (-) - N - (4-ピリジル) - 2 - (1-アミノエチル)  
ベンズアミド

(177) (R) - (+) - N - (4-ピリジル) - 4 - (1-アミノエチル)  
- 2-クロロベンズアミド

(178) (R) - (+) - N - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-  
イル) - 4 - (1-(3-プロピルグアニジノ) エチル) ベンズアミド

(179) (R) - (-) - N - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-  
イル) - 4 - (1-アミノエチル) - 3-アジドベンズアミド

(180) (R) - (+) - N - (4-ピリジル) - 4 - (1-アミノエチル)  
- 2-ニトロベンズアミド

【0059】

(181) (R) - (-) - N - (4-ピリジル) - 4 - (1-アミノエチル)  
- 3-エトキシベンズアミド

(182) (R) - (+) - N - (3-ヨード-1H-ピロロ [2, 3-b] ピ  
リジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド

(183) (R) - (+) - N - (3-ヨード-1H-ピロロ [2, 3-b] ピ  
リジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) - 3-アジドベンズアミド

(184) (R) - (-) - N - (4-ピリジル) - 4 - (1-アミノエチル)  
- 3-ヒドロキシベンズアミド

(185) N - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 4-グ  
アニジノメチル-3-ニトロベンズアミド

(186) (R) - N - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)  
- 4 - (1-グアニジノエチル) - 3-ニトロベンズアミド

(187) (R) - N - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)  
- 4 - (1-アミノエチル) - 2-ニトロベンズアミド

(188) N - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 4-グ  
アニジノベンズアミド

(189) (R) - N - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)  
- 4 - (1-アミノエチル) - 3-ニトロベンズアミド

(190) (R) - N - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル)  
- 4 - (1-グアニジノエチル) ベンズアミド

【0060】

(191) N - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 4 - (  
1-アミノ-2-ヒドロキシエチル) ベンズアミド

(192) N - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 4-ア  
ミノメチル-3-ニトロベンズアミド

(193) N - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - 4-ピペ

リジンカルボキサミド

(194) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペリジンカルボキサミド

(195) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-1-アミノアセチル-4-ピペリジンカルボキサミド

(196) N-(1-メトキシメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペリジンカルボキサミド

(197) N-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペリジンカルボキサミド

(198) N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジンカルボキサミド

(199) N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-1-アミジノ-4-ピペリジンカルボキサミド

(200) N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【0061】

(201) N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-1-ベンジル-4-ピペリジンカルボキサミド

(202) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジンカルボキサミド

(203) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジンカルボキサミド

好ましくは、化合物(80)、(109)、(110)、(112)、(115)、(142)、(143)、(144)、(145)、(153)、(157)、(163)、(165)、(166)および(179)が挙げられる。

【0062】

また、本発明のRhokinase阻害活性を有する化合物として使用される化合物は製薬上許容される酸付加塩でも良く、その酸とは塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、マンデル酸、クエン酸、

酒石酸、サリチル酸等の有機酸が挙げられる。また、カルボキシル基を有する化合物は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等の金属との塩、リジン等のアミノ酸との塩とすることもできる。さらに、それらの 1 水和物、2 水和物、1/2 水和物、1/3 水和物、1/4 水和物、2/3 水和物、3/2 水和物等も本発明に含まれる。

【0063】

一般式 (I) で示される化合物は、特開昭 62-89679 号、特開平 3-218356 号、特開平 5-194401 号、特開平 6-41080 号、WO95/28387 号および WO98/06433 号等に記載されている方法により合成することができる。

上記の R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物に光学異性体、そのラセミ体またはシーストランス異性体が存在する場合には、本発明においてこれらすべてを使用することができ、これらの異性体は常法により単離するか、各異性体原料を用いることによって製造することができる。

【0064】

R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物を医薬として、特に、本発明の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬として使用する場合は、一般的な医薬製剤として調製される。

たとえば、上記 R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物を製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤等）と混合して得られる医薬組成物または錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、眼軟膏等の製剤として経口または非経口に適した形態で処方される。

【0065】

固体製剤とする場合は、添加剤、たとえば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、D-マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トランガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、ソルビト

ール、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が用いられる。さらに、錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、たとえば糖衣錠、腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0066】

半固体製剤とする場合は、動植物性油脂（オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油等）、鉱物性油脂（ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィン等）、ロウ類（ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウ等）、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル（ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸等）等が用いられる。

これらの市販品の例としては、ウイテプソール（ダイナミッドノーベル社製）、ファーマソール（日本油脂社製）等が挙げられる。

【0067】

液体製剤とする場合は、添加剤、たとえば塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコール等が挙げられる。特に注射剤とする場合は、無菌の水溶液、たとえば生理食塩水、等張液、油性液、たとえばゴマ油、大豆油が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、たとえば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等を併用してもよい。さらに、点眼剤とする場合は水性液剤または水溶液が用いられ、特に、無菌の注射用水溶液があげられる。この点眼用液剤には緩衝剤（刺激軽減のためホウ酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤等が好ましい）、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘稠剤、キレート剤、pH調整剤（pHは通常約6～8.5に調整することが好ましい）、芳香剤のような各種添加剤を適宜添加してもよい。

【0068】

これらの製剤の有効成分の量は製剤の0.1～100重量%であり、適当には

1～50重量%である。投与量は患者の症状、体重、年齢等により変わりうるが、通常経口投与の場合、成人一日当たり1～500mg程度であり、これを一回または数回に分けて投与するのが好ましい。

## 【0069】

## 【実施例】

以下、本発明を製剤処方例および薬理作用を挙げてさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

以下、本発明の医薬の製剤の調製方法を製剤処方例により説明する。

## 【0070】

製剤処方例1：錠剤

本発明化合物	10.0mg
乳糖	50.0mg
トウモロコシデンプン	20.0mg
結晶セルロース	2.97mg
ポリビニルピロリドンK30	5.0mg
タルク	5.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
	120.0mg

本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドンK30糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒した。50℃で2時間乾燥した後、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、直径7mmの杵を用いて、1錠120mgの錠剤を製した。

## 【0071】

製剤処方例2：カプセル剤

本発明化合物	10.0mg
乳糖	70.0mg
トウモロコシデンプン	35.0mg
ポリビニルピロリドンK30	2.0mg

タルク	2.7 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3 mg
	120.0 mg

本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドン K30 糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒した。50℃で2時間乾燥した後、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、硬カプセル（4号）に充填し、120mgのカプセル剤を製した。

#### 【0072】

以下、本発明の医薬の薬理作用を実験例により説明する。

なお、以下の実験例には、Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物である（+）-トランス-4-（1-アミノエチル）-1-（4-ピリジルカルバモイル）シクロヘキサン  $2\text{HCl} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ （以下、Y-27632と称する）を用いた。

#### 【0073】

実験例1：ブレオマイシン誘発間質性肺炎（肺繊維症）モデルによる効果

（方法）6週齢（約15g）の雌のC57BL/6マウスを一群6匹（ $n=6$ ）とし、これに、ブレオマイシンを隔日に5回腹腔内投与した（合計投与量：200mg/kg）。Y-27632はブレオマイシン投与の直前に腹腔内投与し、以後40日目まで隔日投与した。40日目に肺の繊維化の程度をヒドロキシプロリン含量および組織染色により検討した。ヒドロキシプロリン含量はTranらの報告（Tranら、J. Clin. Invest., 99: 608-617, 1997）に沿って測定した。また、組織染色における繊維化の程度はAschcroft スコア（Aschcroft ら、J. Clin. Pathol., 41: 467-70, 1988）により評価した。

#### 【0074】

（結果）

##### 1. ヒドロキシプロリン含量

Y-27632はブレオマイシン投与によるヒドロキシプロリン含量の上昇を用量依存的に用量依存的に抑制した（表1）。なお、抑制率はブレオマイシン単独投

与群を 0%抑制、また生理食塩水投与群を 100%抑制として算出した。

【0075】

表-1

	抑制率 (%)
ブレオマイシン+Y-27632 (100 $\mu$ g/kg)	53.8
+Y-27632 (10 $\mu$ g/kg)	38.6
+Y-27632 (1 $\mu$ g/kg)	30.0
+Y-27632 (0.1 $\mu$ g/kg)	28.2
+Y-27632 (0.01 $\mu$ g/kg)	-10.6
Y-27632 単独 (1000 $\mu$ g/kg)	92.1

【0076】

## 2. 組織染色法による肺繊維化

Y-27632 はブレオマイシン投与によるAschcroft スコアの上昇を10  $\mu$ g/kg 以上の用量で抑制した (表2)。表中、\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$  を示す。

【0077】

表2

	Aschcroftスコア (平均±標準誤差)
ブレオマイシン単独	3.54±0.43 <sup>***</sup>
ブレオマイシン+Y-27632 (0.1 $\mu$ g/kg)	2.79±0.26
+Y-27632 (10 $\mu$ g/kg)	1.85±0.26 <sup>**</sup>
+Y-27632 (100 $\mu$ g/kg)	1.98±0.41 <sup>*</sup>
Y-27632 単独 (1000 $\mu$ g/kg)	1.33±0.21
生理食塩水投与群	1.12±0.32

---

【0078】

【発明の効果】

上記製剤処方例および実験例〔ブレオマイシン投与マウス（間質性肺炎・肺線維症モデル）〕もしくはその他の薬理実験より、R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物は、間質性肺炎・肺線維症に対する予防・治療効果を示し、間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬として有用である。

【0079】

また、本発明のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物は、N I H 3 T 3線維芽細胞の遊走を抑制する。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の課題は、有用な間質性肺炎・肺線維症の予防・治療剤を提供することにある。

【解決手段】 R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物、たとえば、(+) -トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサンを間質性肺炎・肺線維症の予防・治療剤として使用することによって本発明の課題を解決することができる。

【選択図】 なし

特平 11-081072

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006725]

1. 変更年月日 1990年 8月15日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
氏 名 吉富製薬株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**